



(51) 国際特許分類7 C07C 51/36, 53/128, B01J 23/42	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO00/48982</b>
		(43) 国際公開日 2000年8月24日(24.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00900		
(22) 国際出願日 2000年2月17日(17.02.00)		
(30) 優先権データ 特願平11/39758 1999年2月18日(18.02.99) JP		(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者 ; および		
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 戸田紀和(TODA, Norikazu)(JP/JP) 〒366-0054 埼玉県深谷市緑ヶ丘16-11 Saitama, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。
山口 薫(YAMAGUCHI, Kaoru)(JP/JP) 〒366-0819 埼玉県深谷市見晴町14-24 Saitama, (JP)		
井口庸一(IGUCHI, Youichi)(JP/JP) 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内 Fukui, (JP)		

(54)Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID

(54)発明の名称 (2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法

## (57) Abstract

A process for the preparation of (2R)-2-propyloctanoic acid, characterized by subjecting (2S)-2-(2-propynyl)octanoic acid or (2S)-2-(2-propenyl)octanoic acid to reduction with platinum-carbon. This process gives (2R)-2-propyloctanoic acid having a high optical purity without being accompanied with isomerization.

(57)要約

(2S)-2-(2-プロピニル)オクタン酸または(2S)-2-(2-プロペニル)オクタン酸を白金カーボンを用いて還元反応に付すことを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法。

本発明の方法によれば、異性化が起こらず、光学純度の高い(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スー丹
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロ伐キア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スウェーデン
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チエード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴー
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BH	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	共和国		TT	トリニダッド・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴースラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク						

## 明細書

## (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法

## 5 技術分野

本発明は、(2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法に関する。さらに詳しく言えば、本発明は白金カーボンを触媒として用いて(2S) - 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸または(2S) - 2 - (2 - プロペニル) オクタン酸を還元反応に付すことを特徴とする(2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法に関する。

本発明の方法により製造される光学活性な(2R) - 2 - プロピルオクタン酸(以下、目的化合物と略記する。)は、医薬品として有用である。

## 背景技術

15 医薬品においては、対象化合物の光学純度は重要な問題である。光学異性体間の生理活性において、一方の光学異性体が他方に比べ著しく主作用が強力であったり、一方の光学異性体は毒性を有さないが、他方は重篤な毒性を有しているということが、これまでいくつかの医薬品で報告されている。極微量の光学不純物の混在が、思わぬ副作用を招く恐れがある。

20 従って、より安全な医薬品を開発するためには、ラセミ体よりも光学活性体が求められ、しかもその光学純度が限りなく100%に近いことが求められている。

本発明の目的化合物は医薬品として有用な化合物である。例えば、(2R) - 2 - プロピルオクタン酸のラセミ体は、アストロサイトの機能異常に25 よる神経性疾患の治療または予防剤として、特開平7-316092号明細書(E P 632008号)の実施例7(33)に記載されている。

その後の研究の結果、そのR体が特に作用が強く、毒性も低いことが見出され、そのため光学活性なR体を効率よく得る方法について種々検討が行なわれた。

(2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法として、例えば、特開平 8-5 291106 号明細書には、ラセミ体の 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸と光学活性なアミンの塩から光学分割により光学活性な塩を分離し、酸処理後、得られた光学活性な (2 S) - 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸を還元する方法が記載されている。また、WO99/58513 号明細書には、2 S - (2 - プロペニル) オクタン酸、または 2 S - (2 - プロピニル) オクタン酸を還元することによって得る方法が記載されている。  
10

上記した両明細書には還元反応として接触還元法が好適に用いられること、詳しくは、有機溶媒中、水素雰囲気下、触媒（パラジウムカーボン、パラジウム、白金、酸化白金、ニッケル等）を用いて、0 ~ 60 °Cで行なわれるこ  
15 とが記載されている。その具体例として、パラジウムカーボン触媒を用いた実施例がそれぞれに記載されてる。

しかし、この還元方法では反応中に異性化が起こり、目的化合物以外に、どうしても数%の光学異性体であるS体が副成することが明らかになった。

### 発明の開示

そこでS体副成の問題を解決するため、本発明者らは鋭意検討を行なった結果、還元反応の触媒として、パラジウムカーボンの代わりに白金カーボン、を用いると殆ど異性化が起こらず、光学純度の高い目的化合物を得られることを見出し本発明を完成した。すなわち、本発明の方法によれば化合物の異性化が起こらず純度の高いより安全な医薬品を提供することができる。  
20  
25 白金カーボンを用いることにより異性化が起こらずに光学純度の高い目的化合物が得られるとう事実はこれまで全く知られておらず、今回の検討に

より初めて判明したことである。

出発物質の (2 S) - 2 - (2-プロピニル) オクタン酸、および (2 S) - 2 - (2-プロペニル) オクタン酸は公知の化合物であり、例えば、WO99/58513 号明細書に記載されている。

5 本発明の方法では、出発物質の還元は、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ピフェニルエーテル、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、HMPA、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジン、これらの混合溶媒等）中で白金カーボン触媒を使用し水素雰囲気下で、温度 0 ~ 60 °C で行なわれる。

白金カーボン触媒は、市販品を入手することができ、本発明ではこの市販品を使用する。

その使用量は、原料に対し、好ましくは 0.1 ~ 20 %、より好ましくは 0.1 ~ 10 % である。

15 本発明の方法によれば異性化が起こらず、従来の方法（触媒としてパラジウムカーボンを用いる還元方法）に比べて、光学純度の高い (2 R) - 2 - プロピルオクタン酸を得ることができる。

すなわち、従来の方法で目的化合物を得ようとするとき、一部異性化するため、光学純度が低下するが、本発明の方法によれば異性化が殆ど起こらず目的化合物を高純度に得ることができる。

以下の表は、本発明の方法および従来の方法（後記の比較例 1 および比較例 2 に記載の方法）によって得られた、目的化合物の光学純度の結果である。

表 1

出発原料	還元方法 (触媒)	出発原料の光学純度	目的化合物の光学純度
(2S)-2-(2-プロペニル)オクタン酸	本発明の方法 (白金カーボン)	99.8%e.e.	99.4%e.e.
	比較例 1 (パラジウムカーボン)	99.0%e.e.	95.2%e.e.
(2S)-2-(2-プロピニル)オクタン酸	本発明の方法 (白金カーボン)	99.9%e.e.	99.3%e.e.
	比較例 2 (パラジウムカーボン)	99.9%e.e.	97.1%e.e.

表から明らかなように、本発明の方法によって得られた目的化合物の光学純度は高いまま保持されているのに対し、比較例の方法によって得られたその光学純度は大きく低下している。

具体的には、比較例の方法による目的化合物の光学純度は、それぞれの出発原料において 3.8% および 2.8% も低下するのに対して、本発明の方法によるその光学純度は、わずか 0.4% および 0.6% しか低下せず、目的化合物の光学純度は高いまま保持されている。

前述したように、医薬品においては副生成物の含有率は非常に大きな意味を有している。このような観点から、生成する副生成物の比率が低く抑えられ、光学純度を高いまま保持できたことは画期的なことである。本発明の方法により、このような効果が得られることは全く予測できなかった。

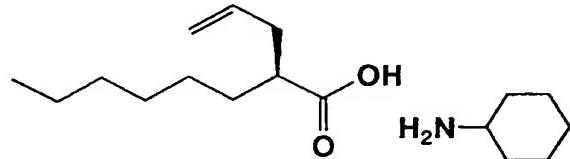
従って、本発明の方法によれば目的化合物が異性化を起こすことなく、より光学純度が高い化合物を得ることができ、大変優れた製造方法であることがわかる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例および比較例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

参考例 1

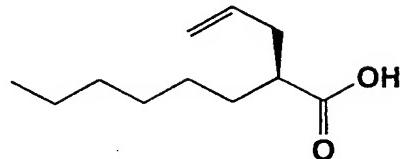
5 (2S)-2-(2-プロペニル)オクタン酸 シクロヘキシリアミン塩



N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタム (WO99/58513 号明細書に記載の化合物) (30 g) のジメトキシエタン (DME) (3 L) 溶液に、-5~-10°Cで、  
10 2-メチル-2-ブテン (165 g) および過酸化水素水 (30% ; 177 g) を加えた。この溶液に、-10~0°Cで水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム (40% ; 1015 g) のDME (749 ml) 溶液を、30分かけて滴下した。混合溶液を、0°Cに昇温し、3時間攪拌した。反応溶液に亜硫酸ナトリウム水溶液 (198.5 g / 1050 ml) を10分かけて滴下し、室温まで昇温後、30分間攪拌した。反応溶液に、塩酸水溶液 (1.5 L / 水 3 L) を加え、t-ブチルメチルエーテル (3 L) で抽出した。有機層をシュウ酸水溶液 (151 g / 水 1.5 L)、水 (1.5 L × 3回) および飽和食塩水 (2 L) で洗浄後、濃縮した。残渣にヘプタン (300 ml) を加え、再び濃縮した。残渣にヘプタン (600 ml) を加え、不溶物をろ過した。ろ液を濃縮し、  
15 残渣に酢酸エチル (1 L) とシクロヘキシリアミン (70.2 g) を加え加熱し、  
残渣に酢酸エチル (1 L) とシクロヘキシリアミン (70.2 g) を加え加熱し、  
20 一晩放冷した。溶液を氷水で1時間冷却し、結晶をろ取り、乾燥して、標題化合物 (145 g ; 収率 65%) を得た。

参考例 2

(2S) - 2 - (2 - プロペニル) オクタン酸

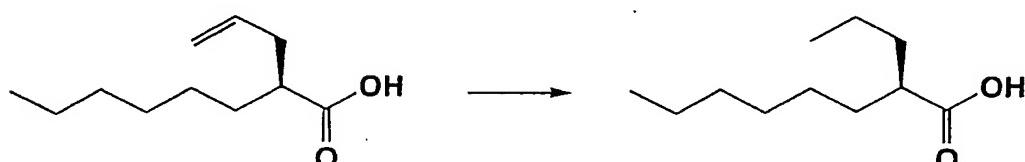


参考例 1 で製造した化合物 (140 g) に、n - ヘキサン／酢酸エチル (4 / 1 ; 2790m l) および 2 N 塩酸 (270m l) を加え、30 分間攪拌した。水層を除去し、有機層を水 (690m l × 3 回) で洗浄し、2.6N 水酸化ナトリウム (750m l) で抽出した。水層を n - ヘキサン／酢酸エチル (4 / 1 ; 2790m l × 2 回) で洗浄した。水層に、2 N 塩酸 (990m l) を加え、n - ヘキサン／酢酸エチル (4 / 1 ; 2790m l) で抽出した。有機層を水 (690m l × 3 回)、飽和食塩水で洗浄後、濃縮して、標題化合物 (89g ; 収率 98%) を得た。

光学純度 (ガスクロマトグラフィにより測定) : 99.8% e.e.。

実施例 1

15 白金カーボン触媒による (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造



5 % 白金カーボン (4.4 w e t %) (9.91 g) に、参考例 2 で製造した化合物 (87 g) の、イソプロピルアルコール (2.17L) 溶液を加え、水素加圧下 (5 kg/cm<sup>2</sup>)、30 °C で 4 時間接触還元を行なった。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に n - ヘキサン／酢酸エチル (5 / 1 ; 1.7

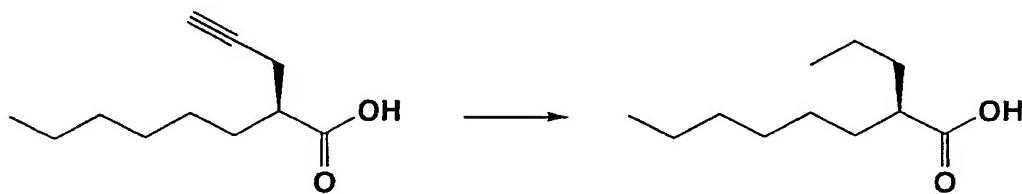
L) を加え、2N水酸化ナトリウム(511ml)で抽出した。水層に濃塩酸(86ml)を加え、n-ヘキサン/酢酸エチル(5/1; 1.7L)で抽出後、有機層を精製水(430ml×3回)、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留精製して、次の物性値を有する標題化合物(75.0g; 5 収率85%)を得た。

光学純度(HPLCにより測定) : 99.4%e.e.。

### 実施例2

#### 白金カーボン触媒による(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造

10



(2S)-2-(2-プロピニル)オクタン酸(特開平8-291106号明細書に記載の化合物)(43.0kg; 99.90%e.e.)のイソプロピルアルコール(344L)溶液に、5%白金カーボンwet(270g)を加え、水素加圧下(3.9~15.0kg/cm<sup>2</sup>)、内温20~30℃で8時間接触還元を行なった。また同様に、(2S)-2-(2-プロピニル)オクタン酸(23.7kg; 99.90%e.e.)のイソプロピルアルコール(190L)溶液に、5%白金カーボンwet(149g)を加え、水素加圧下(2.6~15.0kg/cm<sup>2</sup>)、内温16~30℃で5時間接触還元を行なった。上記2つの反応溶液からそれぞれ触媒を除去した。2つのろ液を合わせて濃縮した。残留物を蒸留し、本留より以下の物性値を有する標題化合物(56.48kg; 収率82.8%)を得た。

光学純度(HPLCにより測定) : 99.34%e.e.。

比較例 1

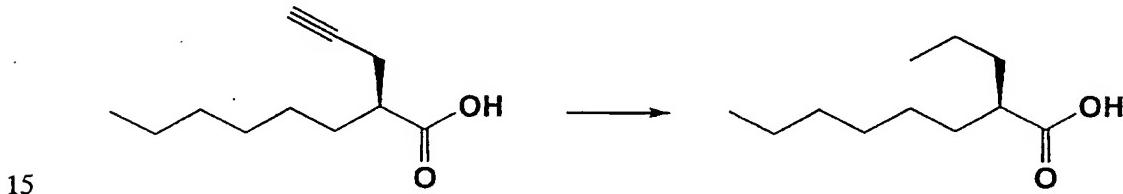
パラジウム炭素触媒による (2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造



(2 S) - 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸 (16.8 mg ; 99.0% e.e. (ガスクロマトグラフィにより測定)) のメタノール (1.2 ml) および酢酸エチル (1.2 ml) の混合溶液に、10 % パラジウム炭素 (1.7 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温、常圧で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) によって精製し、  
下記の物性値を有する標題化合物 (10.9 mg ; 収率 65 %) を得た。  
光学純度 (HPLC により測定) : 95.2% e.e.。

比較例 2

パラジウム炭素触媒による (2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造



(2 S) - 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸 (13.0 kg ; 99.88% e.e.) の DME (23.0 kg) 溶液に、5 % パラジウム炭素 w.e.t (2.60 kg) と DME (250 kg) を加え、水素加圧下 (5.1 m³) 、内温 20 ~ 30 °C で、19 時間接触還元を行なった。反応溶液をろ過し、DME (40 L) で洗浄した。合わせたろ液と洗液を濃縮した。残留物を n - ヘキサン / 酢酸エチル

(215 L / 43 L) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (72 L) を加え、抽出した。抽出した水相に n-ヘキサン / 酢酸エチル (215 L / 43 L) を加え、攪拌した。混合溶液に濃塩酸 (13 L) を加えた。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、粗製標題化合物 (12.25 kg)を得た。粗製物を蒸留し、本留から下記の物性値を有する標題化合物 (8399.7 g ; 収率 63.2%)を得た。

光学純度 (HPLC により測定) : 97.14% e.e..

#### 産業上の利用可能性

本発明の方法によれば、医薬品として有用な (2R)-2-プロピルオクタン酸を高い光学純度で得ることができ、副作用を招く不純物の混在のない安全な医薬品を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. (2 S) - 2 - (2-プロピニル) オクタン酸または (2 S) - 2 - (2-プロペニル) オクタン酸を、白金カーボン触媒を用いて還元反応に付すことを特徴とする (2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法。
2. (2 S) - 2 - (2-プロピニル) オクタン酸を、白金カーボン触媒を用いて還元反応に付すことを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の製造方法。
- 10 3. (2 S) - 2 - (2-プロペニル) オクタン酸を、白金カーボン触媒を用いて還元反応に付すことを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00900

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/36, C07C53/128, B01J23/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/36, C07C53/128, B01J23/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 99/58513, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 November, 1999(18.11.99), & AU, 9936303, A	1-3
A	EP, 632008, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 January, 1995(04.01.95), & JP, 7-316092, A	1-3
A	JP, 63-51354, A (Central Glass Co., Ltd.) 04 March, 1988(04.03.88), (Family: none)	1-3

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
31.05.00 (31 May, 2000)Date of mailing of the international search report  
13.06.00Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C51/36, C07C53/128, B01J23/42

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C51/36, C07C53/128, B01J23/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	WO, 99/58513, A1 (小野薬品工業株式会社) 18. 11月. 1999(18. 11. 99) &AU, 9936303, A	1 ~ 3
A	EP, 632008, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 4. 1月. 1995(04. 01. 95) &JP, 7-316092, A	1 ~ 3
A	JP, 63-51354, A (セントラル硝子株式会社) 4. 3月. 1988(04. 03. 88) (ファミリーなし)	1 ~ 3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 31. 05. 00	国際調査報告の発送日 13. 06. 00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 本堂 裕司 印 4 H 9049 電話番号 03-3581-1101 内線 3443